FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 39

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MESBAH Azizollah

né à TEHERAN (Iran), le 6 Novembre 1939

Interne au Centre Hospitalier de Mulhouse

LA MALADIE HERPETIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Président : Monsieur R. SACREZ, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552713_0013

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 N° 39

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MESBAH Azizollah

né à TEHERAN (Iran), le 6 Novembre 1939

Interne au Centre Hospitalier de Mulhouse

LA MALADIE HERPETIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Président : Monsieur R. SACREZ, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et de Pathologie tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N...	Hydrologie
N...	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)

MM.

KEMPF Ivan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.

CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.
MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	MM.
BEYER Paul	KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	MM.
ARON Max	ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHMID Frédéric
BENOIT Jacques	THIODET Jean
ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

A MA MERE et A MON PERE

Bien faible témoignage de mon profond amour filial et de mon infinie reconnaissance.

Ils m'ont aidé dans mes études par leurs connaissances humaines et médicales.

A MA FEMME

Avec tout mon Amour et ma Tendresse.

A MON FILS

Avec mon affection, en espérant qu'il sera digne de ses quatre grands-parents.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SOEUR et A MON BEAU-FRERE

A NOTRE MAITRE et PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SACREZ

Professeur de Clinique Infantile

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour le précieux enseignement dont il nous a fait bénéficier pendant nos années d'études, et dont nous espérons encore en profiter.

A NOTRE MAITRE et MEMBRE DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BEYER

Médecin-Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Mulhouse

En signe de profonde gratitude.
Il nous a accueilli dans son Service, et nous a guidé dans les premiers pas en Pédiatrie.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR KLEIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIRARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR MANDARD

Pour leurs précieux conseils.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au Nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur Estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

- - - - -

A V A N T - P R O P O S

Nous tenons à remercier le Pr. BEYER pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de cette thèse. Il a mis aimablement ses travaux personnels et plus particulièrement l'observation qui a fait l'objet de ce travail à notre disposition ; observation, qui avait déjà été présentée à la Société Française de Pédiatrie en Mai 1967 à Nancy.

I N T R O D U C T I O N - H I S T O R I Q U E

L'Herpès est considéré, à juste titre, comme une affection bénigne, sans gravité et surtout sans conséquence vitale.

Il est très répandu dans le monde, 60 à 80% des individus de la population humaine en sont touchés. Il passe le plus souvent inaperçu.

On estime que seul dans 1 à 10% des cas, l'agression d'un organisme vierge par le virus herpétique donne naissance à une maladie, elle-même généralement bénigne.

Contrastant avec un tableau aussi rassurant, le virus herpétique peut être à l'origine d'affections graves, mais fort heureusement rarissimes, comme la méningo encéphalite, la septicémie herpétique ou l'eczéma herpétiforme de Kaposi du nourrisson.

C'est surtout dans la période néonatale, que la maladie prend une allure dramatique.

Se présentant sous des symptomatologies très variées : cérébrales, pulmonaires, surrénaliennes ou autres, elle évolue souvent vers la mort. La survie demeure possible, mais le plus fréquemment aux prix de séquelles neurologiques, pulmonaires, surrénaliennes, oculaires etc...

Les aspects cliniques et étiologiques de la maladie herpétique du nouveau-né ont fait ces dernières années, l'objet de nombreuses recherches et publications.

Actuellement l'individualité de cette affection, sa gravité durant les premiers jours de la vie sont reconnues

et affirmées. Mais sa pathogénie, notamment les problèmes immunologiques, gardent encore quelques points obscurs. La thérapeutique et la marche à suivre pour éviter l'issue fatale ou l'installation des séquelles restent incertaines.

C'est en 1935 que HASS pour la première fois publia une observation d'un prématuré de 1500 grammes décédé dans un tableau de toxiinfection. A l'examen histopathologique du foie et des surrénales, il avait pu voir des zones de nécroses et des inclusions à l'intérieur des noyaux de certaines cellules. En comparant ces lésions avec celles survenant lors des infections herpétiques bénignes de l'adulte d'une part, et d'autre part avec celles obtenues expérimentalement par GOOD-PASTURE et TEAGUE, après injection du virus herpétique à un lapin ; HASS suggéra l'origine herpétique de l'affection.

En 1952 ZUELZER faisait part de 8 cas de décès, survenus chez des nouveau-nés dans des conditions analogues à celles décrites par HASS. Les examens histologiques post mortem avaient montré les mêmes zones de nécroses et des inclusions intranucléaires. Chez l'un des nouveau-nés il avait pu isoler le virus herpétique.

Depuis, une cinquantaine de publications, tant aux Etats-Unis qu'en France, ont permis de tracer les limites et d'affirmer l'individualité de la maladie herpétique chez le nouveau-né.

O B S E R V A T I O N

Le cas de maladie herpétique du nouveau-né que nous décrivons ici, a déjà fait l'objet d'une présentation à la Société Française de Pédiatrie, au mois de Mai 1967, à Nancy, par le Pr. Agr. BEYER et Coll.

Nous avons pu rajouter à l'observation initiale, l'évolution de l'affection, durant les mois qui suivirent sa publication.

TABLEAU CLINIQUE

L'enfant David J., né le 26-9-1966, est admis au service de Pédiatrie de Mulhouse à l'âge de 8 jours, pour une éruption cutanée de la partie haute de l'abdomen et pour des crises de cyanose.

C'est un enfant né à terme, de 3600 g. La grossesse de la mère s'était déroulée normalement, notamment sans aucun incident infectieux herpétique. L'accouchement n'avait présenté aucune particularité.

L'enfant avait présenté un ictère lors de son séjour à la maternité... ictère probablement physiologique. Quant à l'éruption, elle aurait fait son apparition deux jours avant son admission au service, c'est-à-dire à l'âge de 6 jours.

A - Examen à l'admission

L'examen clinique lors de l'admission montrait :

1) Une éruption en bouquet de plusieurs vésicules polycycliques, entourées d'une petite aréole rouge, contenant un liquide trouble. Ces lésions siégeaient au niveau de la partie haute de l'abdomen, en regard du rebord costal droit.

2) Une hépato-splénomégalie ; le foie dépassait de 10 cm le rebord costal et la rate de 5 cm.

3) Une cyanose péribuccale et des extrémités, lors des cris.

B - Avant l'âge de trois mois et demi

1) le 1er mois

Les jours suivants s'installaient des troubles respiratoires avec dyspnée et cyanose de plus en plus importantes.

La gorge était encombrée de glaires, empêchant une déglutition correcte.

On assistait à l'apparition de nouvelles vésicules cutanées, alors que d'autres éclataient en laissant persister une ulcération arrondie.

L'auscultation pulmonaire mettait en évidence une respiration rude, des ronchus disséminés et un foyer de râles fins à la base gauche.

Du point de vue neurologique, il existait une hyperréflectivité, une hypertonie modérée, une ébauche de signe de Chovstek.

L'état général demeurait médiocre, avec des courbes pondérales et thermique instables.

2) Après l'âge de 2 mois

A l'âge de 2 mois, le poids de naissance n'était pas encore atteint. Il persistait toujours une sécrétion de l'arrière gorge, un encombrement pulmonaire et une hépato-spénomégalie.

Vers le 12-10-1967 (âge : 2 mois ½), les troubles pulmonaires s'aggravaient, avec apparition d'une bronchiolite sévère, très dyspnéisante et d'une nouvelle poussée fugace de vésicules.

C - Après l'âge de 3 mois ½

Ce n'est que vers l'âge de 3 mois et demi que les symptômes commençaient à s'atténuer, la courbe pondérale prenait une croissance normale, les sécrétions de l'arrière gorge se tarissaient, le foie diminuait nettement de volume et ne dépassait que de 5 cm le rebord costal, la rate n'était plus qu'à peine palpable.

Cependant les râles humides dans les deux champs pulmonaires continuaient à persister.

Cette symptomatologie pulmonaire allait être présente pendant plusieurs mois, elle sera encore retrouvée à l'âge de 18 mois.

L'atteinte nerveuse qui au début ne semblait pas majeure allait ultérieurement se manifester sous forme de retard psychomoteur et d'irritabilité.

A l'âge de 8 mois l'enfant quittait le service de pédiatrie pour être placé dans une pouponnière.

D - Réadmission

Cet enfant sera réadmis par la suite à deux reprises, le 21-9-1967, à l'âge de 1 an pour bronchite persistante et le 1-12-1967, à l'âge de 15 mois pour réapparition d'une vésicule sur la plante du pied droit.

L'examen clinique du 15-12-1967 montrait :

Un enfant chétif, hypotrophique ; très nerveux, agité, irritable, coléreux. Il existait une hyperréflectivité importante, une hypertonie, une amyotrophie des membres inférieurs. Il était incapable de s'asseoir seul, de tenir debout sans appui.

Par ailleurs l'auscultation pulmonaire mettait toujours en évidence des ronchus.

E - A l'âge de 17 mois (20-2-1968)

L'enfant est revu à la pouponnière. La symptomatologie pulmonaire est toujours présente, l'irritabilité, l'hypertonie, le retard psychomoteur et staturo pondérale sont encore plus nets qu'avant.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A - Etude virologique

1) Dans une vésicule

Un prélèvement, fait le 10-10-1966 par pipette, est envoyé à l'institut Pasteur de Paris. La tentative d'isolement d'un virus sur cellules de rein de lapin, s'était avérée positive ; il s'agissait d'un virus HERPETIQUE.

2) Dans les sécrétions de l'arrière gorge

Les recherches de virus sont restées négatives dans les prélèvements de l'arrière gorge à l'âge de 6 mois.

B - Les anticorps

1) Chez la mère

Le 26ème et le 92ème jour après l'accouchement les anticorps antiherpétiques fixant le complément, étaient absents.

2) Chez l'enfant

Dans les premiers jours de la vie le taux des anticorps déviant le complément était quasiment nul, puis on assistait à une montée progressive (Voir tableau).

Date	Age	Taux des anticorps
6-10-1966	10 jours	+/- 1/4
17-10-1966	21 jours	1/4
4-11-1966	39 jours	1/64 et plus
20-12-1966	85 jours	1/4
26- 7-1967	7 mois	1/4
28- 9-1967	1 an	1/4

D - Examens sanguins

1) Au début, il existait une hyperleucocytose avec discrète polynucléose et une nette éosinophilie, persistant pendant 2 mois. Une thrombopénie de courte durée avait été notée dans la phase initiale.

2) Le taux de prothrombine, à 70% durant les premiers, puis de 58% à l'âge de 1 mois et les transaminases légèrement élevées (S.G.P.T. : 66, S.G.O.T. : 145) suggéraient une atteinte modérée des fonctions hépatiques.

3) Il existait une hypoprotéinémie transitoire dans les premiers jours.

E - L'étude du liquide céphalo rachidien

La ponction lombaire pratiquée à l'âge de 8 jours était normale. 7 jours plus tard, la ponction ramenait un liquide légèrement souillé de sang (probablement d'origine traumatique).

F - L'Electroencéphalogramme, et l'étude du fond d'oeil

A l'âge de 4 mois l'électroencéphalogramme était normal. L'examen du fond d'oeil restait strictement normal à plusieurs reprises.

G - L'Encéphalographie gazeuse

L'examen pratiqué le 9-11-1967 avait montré une quantité assez importante de gaz éparpillé à la périphérie de l'hémisphère droit. Il n'a malheureusement pas été possible de refaire cet examen ultérieurement. S'agissait-il d'une atrophie cérébrale ?

H - Les examens radiologiques

1) Le thorax

- Le 11-10-1966 : Présence d'une infiltration diffuse des deux champs pulmonaires, non homogène, plus dense aux bases.

- Ultérieurement le 18-10-1966 et jusqu'au 2-5-1967, les clichés montraient la persistance des infiltrations d'une part et d'autre part l'apparition d'une image d'hyperclarté aux bases, bien délimitée.

- Au 8-6-1967 : Persistaient encore une légère infiltration para et sus hilaire, quelques images d'hyperclarté dans la région parahilaire droite et à la partie interne de la base droite et un sinus costo diaphragmatique droit, légèrement émoussé dénotant une réaction pleurale.

2) Le transit oesophagien montrait un passage normal de la bouillie barytée.

I - Etude histologique du prélèvement oesophagien

Le liquide d'aspiration oesophagien après étalement montrait une formule inflammatoire banale, sans aucune inclusion de type viral.

LE TRAITEMENT
==========

Le traitement a consisté dans la prescription d'antibiotiques et dans l'administration de doses massives de gammaglobulines à 16,5% dès l'admission au service à raison de 57 cc le premier mois, 55 le deuxième mois et 30 cc le troisième mois.

E N C O N C L U S I O N

Le nouveau-né David J. avait présenté une infection herpétique, suspectée cliniquement et confirmée par l'isolement du virus herpétique dans les vésicules et par la montée des anticorps déviant le complément.

Le traitement avait consisté en injections de doses massives de gammaglobulines.

Il s'agissait d'une forme disséminée avec atteinte cutanée et pulmonaire importante, participation hépatique modérée et probablement encéphalique. Une localisation oesophagienne cliniquement très suspecte, n'avait pu être confirmée par les examens radiologiques et anatomo pathologiques.

17 mois après la phase aiguë, il existe des séquelles importantes.

Elles sont :

- Pulmonaires : Ce sont : la fibrose réactionnelle et les remaniements importants du parenchyme, qui entretiennent des infections chroniques.
- Encéphaliques : avec retard psychomoteur et irritabilité.
- Le retard staturo pondéral observé est probablement secondaire à l'infection chronique des voies respiratoires et à l'état général lamentable.

TABLEAU RECAPITULATIF DE 44 CAS D'HERPES NEONATAL DECRITS DANS LA LITTERATURE MONDIALE

AUTEURS	Accouchement	Contamination	P.N.	Anticorps Mat.	1ers signes âge en jour	cl. Teguments a.p.	cl. Foie a.p.	cl. Oesophage a.p.	cl. Autres org. dig. a.p.	cl. Poumons a.p.	cl. O.R.L. a.p.	cl. Coeur a.p.	cl. Encephale a.p.	cl. Meninges a.p.	cl. Yeux a.p.	cl. Surrénales a.p.	cl. Reins a.p.	cl. Rate a.p.	Syndrome infectieux	Divers	Isolement virus	Anticorps à la N.	Variation anticorps	Lesions Placentaires	Décès âge en jour	Séquelles	Survie
HASS 1935	N.	?	1,5	?	10j		+/- +			+/-		+				+									14j		
ZUELZER I	Jum.	mère	1,3	?	5j	+ +	+ +	+	+ +	+ +	+		+		+ +	+	+	+	+		+	?	?		13j		
			?		9j		+				+								+						11j		
II	Ces.	?	2,5		5j		+ +	+		+			+			+		+	+						10j		
III	N.	?	2,2		6j	+	+	+	Estomac	+ +			+			+	+	+							9j		
IV	Forc.	?	2,3		6j	+ +	+ +	+							+	+			+						7j		
1952 V	N.	mère	2,9		5j	+	+ +			+ +			+	+		+	+	+	+						7j		
FLORMAN 1952	Trip.		1,4		11j	+	+			+	+		+	+	+						+					+	+
			1,3		?					+					+											0	+
			1,3		?																				+?		
LELONG 1953	N	?	2,4		4j		+ +									+									9j		
FRANCE 1953	Jum.	mère	2,5		4j		+ +							+ ?						Hemor.					7j		
			2,6		10j		+							+ +											16j		
PUGH 1953	N.	?	3	1/80	4j	+	+ +	+			+											?	1/4		42j		
DEBRE 1955	N.	?	3,2		3j	+ +		+	+			+				+			+						80j		
LAMY 1960 I	For. hém.	?	2,8	0	?		+ +		+	+ +			+			+		+			+				7j		
II	Cés.	?	?		3j	+								+					+							0	+
BERNARD 1961	N.	?	2,4		10j	+ +	+ +		+	+ +		+ +							+	Orch.	+				20j		
WILSON 1962	N.	?	3,6	+++	3j	+				+											+	1/8		++		0	+
MITCHELL 1963	N.	père	2,5		1H	+																				+	+
LANGVAD 1963	N.	mère	2,8		3j	+	+					+	+	+	+ +	+					+				9j		
WHITE 1963	N.	mère	2,8	++	7j	+ +	+			+						+									8j		

BIRD 1963	I	N.	soeur	4		6j		+	+	+	+	+							+			+		+			14j		
	II	Forc.	sage fem.	?		4j			+			+	+						+								9j		
	III	N.	grd. mère	3		5j		+	+		+		+			+			+					+			14j		
	IV	Cés. P.écl	?	3,9		5j		+	+	+						+			+?	+							11j		
	V	N.	grd. mère	3		?		+	+										+?	+				+			21j		
	VI	N.	mère	2,7		5j		+	+										+			+					9j		
NEIMANN 1964		N.	mère	4		4j	+	+	+		+	+	+			+								+			13j		
YEN 1965	I	Cés. rup. memb.	mère	1,6	+	5j	+	+	+/-							+		+					+	++	0		7j	+	+
	II	N.	mère	3,1	+	4j		+	+							+			+			+							
	III	N.	mère		+																						Pas de maladies		
WHEELER 1965		N.	mère	3,4	+	2j				+		+							+			+		+	0	++	10j		
WRIGHT 1965		Cés.	?	4	0	7j	+				+	+	+									+		+			21j		
WITZLEBEN 1965		Cés. rup. memb.	mère	p		6j			+	+		+				+	+		+						+++		9j		
CLARK 1965		N.	mère	N.		3j		+	+	+	+	+	+			+			+	+	+						9j		
BERKOVICK 1966	I	?	?	?		3j	+									+		+						+	0	0	7s		
	II	?	mère	?		?	+											+						+	+	++		0	+
SIEBER 1966	I	Long	mère	0,9	+	à la N	+	+								+	+			+				+	+	?	3j		
	II	Cès. rupt. memb.	?	1,9		1 H	+	+	+	+			+	+		+	+		+	+						+	11j		
CHANG 1966		?	?	?		2j	+	+	+	+							+			+	+	+		+			10j		
BACH 1966		N	mère	3,6	+	7j	+							+										+				?	+
NAHMIAS 1967		Cés. rupt. memb.	mère	1,9	++	8j	+		+	+														+	+	+		?	+
BEYER (cas rapporté ici)		N.	?	3,6	0	6j	+		+	?			+			+							+	+	0	++		+	+

Chapitre I

D E S C R I P T I O N C L I N I Q U E

L'Herpès est, parmi les maladies infectieuses, une des plus communes et des plus répandues dans la population humaine.

Son agent, un virus filtrant, a été isolé en 1912 par GRUNTER à partir d'une lésion labiale. Depuis, il a été reconnu comme responsable de nombreuses affections et entités cliniques bénignes. Mais il a aussi été reconnu comme responsable d'affections graves, mais rarissimes, comme dans certaines encéphalites et septicémies, ou encore comme dans l'eczéma herpétique de Kaposi chez le nourrisson.

C'est surtout chez le nouveau-né que la maladie prend une allure dramatique.

I - FREQUENCE

La maladie herpétique chez le nouveau-né avait longtemps été considérée comme exceptionnelle.

Alors que 60 à 90% des individus adultes ont fait une maladie latente ou patente, comme le témoigne la présence d'anticorps antiherpétiques dans leur sérum, le nombre d'herpès néonatal reconnu et décrit dans la littérature mondiale est de l'ordre d'une centaine.

Certains auteurs pensent qu'elle est en réalité beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit classiquement.

En effet, l'évolution foudroyante de l'affection à cet âge, et les nombreux tableaux cliniques dans lesquels elle se présente font qu'elle est souvent méconnue.

Il est certain, cependant, que le nombre d'herpès néonatal demeure infiniment plus faible que celui de l'adulte.

II - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Les circonstances de découverte de la maladie herpétique chez le nouveau-né sont multiples. Les premiers signes peuvent apparaître dès la naissance pour certains auteurs. Habituellement, c'est entre le troisième et le quinzième jour que l'herpès débute.(Tableau I).

A - On peut certes être amené à envisager cette affection, chez un nouveau-né, dont la mère présente au moment de l'accouchement un herpès génital. Cette éventualité est rare.

B - Le plus souvent c'est un tableau, rappelant la souffrance néonatale, qui attire l'attention.

Il peut s'agir :

1) d'une détresse respiratoire, avec encombrement pulmonaire, dyspnée, cyanose, tirage costal et battement des ailes du nez ;

2) d'une hyperthermie sans cause apparente

3) de troubles nerveux tels que
   - gémissement
   - torpeur
   - hypotonie ou hypertonie
   - convulsions
   - dissociation ou même abolition des réflexes archaïques
   - syndrome méningé.

C - Troubles hépato biliaires

Il n'est pas rare que des manifestations hépatiques soient les premiers signes d'une infection herpétique, à savoir :

1) Un ictère plus ou moins sévère, dont la cause ne peut être rattachée à une incompatibilité sanguine, à l'ictère physiologique ou à une autre affection hépatique, organique, métabolique ou infectieuse.

2) La découverte isolée d'une hépato ou d'une hépato splénomégalie.

3) Un syndrome hémorragique, par insuffisance hépatique.

4) Des oedèmes.

D - Troubles digestifs

1) Des diarrhées peuvent ouvrir le tableau clinique de l'affection.

2) Des troubles de la déglutition sont parfois les premiers signes.

E - Eruptions cutanées

L'éruption cutanée est la manifestation la plus évidente de l'affection herpétique, mais elle est rarement présente dès le début de la maladie, et ceci surtout dans les formes septicémiques graves.

III - MANIFESTATIONS CLINIQUES (tableau IV).

Classiquement on lui reconnaît deux formes cliniques :

- Une forme généralisée sévère, avec septicémie et atteinte polyviscérale.

- Une forme méningée et encéphalique, où l'atteinte viscérale est moins sévère, et surtout sans troubles hépatiques.

En réalité, il semble que les deux formes se chevauchent.

Les nouveau-nés atteints de la forme méningo encéphalique font très souvent une septicémie avec atteinte hépatique, pleuro-pulmonaire, tégumentaire et autres.

Inversement, la forme généralisée peut évoluer d'une manière moins sévère.

Dans notre étude, nous ne distinguerons pas deux tableaux distincts, mais un certain nombre de syndromes. Nous les décrirons successivement, tout en admettant que ces différents syndromes peuvent être associés ou isolés. L'ordre chronologique de l'apparition des différents syndromes n'étant pas toujours identique, nous les décrirons par ordre d'importance.

Il est admis que le pronostic de l'affection dépend des localisations viscérales. Quand il s'agit d'une forme purement cutanée ou muqueuse, la guérison est fréquente. Lorsque les viscères, notamment les surrénales, le foie ou l'encéphale sont touchés, le pronostic est beaucoup plus sombre.

A - Lésions cutanéo-muqueuses

Ces lésions sont inconstantes mais évocatrices.

1) Lésions tégumentaires

a - Lésions typiques

L'éruption herpétique peut être identique à celle décrite chez l'adulte, c'est-à-dire :

- Caractérisée essentiellement par une éruption de vésicules groupées en bouquets de six à douze éléments reposant sur une base érythémateuse localisée à un endroit quelconque des téguments (thorax, abdomen, membres, face, cuir chevelu, etc.).
- Cette éruption est généralement accompagnée d'une poussée thermique.
- Le stade vésiculeux peut durer plusieurs jours, le liquide devient trouble, puis progressivement les vésicules se dessèchent et forment une croûte.
- Toute l'évolution s'achève en huit à dix jours sans laisser de cicatrices, sauf en cas de surinfection.

b - Lésions atypiques (LE TAN VINH)

L'éruption peut être atypique.

- Erythémato squameuse et purpurique, avec évolution traînante, et parfois nécrotique.
- L'aspect peut être simplement celui d'une érythrodermie, d'un érythème toxique.
- Ailleurs ces lésions peuvent prendre l'aspect d'une dermatose sèche. Robert DEBRE a rapporté un cas d'herpès néonatal où les lésions cutanées avaient fait craindre une affection maligne de la peau.

2) Lésions muqueuses

L'aspect et l'évolution de cette éruption sont différents au niveau des muqueuses.

A ce niveau le stade vésiculeux est très éphémère, et passe généralement inaperçu.

La vésicule quand on la surprend, apparaît sous l'aspect d'une mince pellicule blanc-grisâtre, entourée d'une zone érythémateuse.

Cette pellicule rapidement macérée, tombe et découvre une érosion arrondie. On peut par pression sur la périphérie faire sourdre de la sérosité transparente.

Les lésions herpétiques muqueuses peuvent se localiser dans de différents territoires.

a- Elles peuvent siéger sur les lèvres, la face interne des joues, sur la langue, les gencives, le palais et le voile du palais.

Elles peuvent s'ulcérer, elles peuvent également prendre un aspect évoquant un muguet buccal (PUGGH-SIEBER).

b- L'atteinte de la muqueuse oesophagienne

Cette localisation a été souvent rapportée (CLARK-ZUELER-BIRD-DEBRE-BEYER).

Elle se manifeste par la présence dans l'arrière gorge d'une sécrétion visqueuse, jaunâtre, encombrant souvent les voies respiratoires hautes. Ce syndrome si particulier, avait déjà été signalé par ZUELZER. Il traduirait une ulcération des muqueuses oesophagiennes, même en dehors de toutes manifestations cliniques.

c- Lésions de la muqueuse laryngée

BACH et WRIGHT ont observé des lésions des cordes vocales, qui, pour le premier s'étaient manifestées par une respiration un peu bruyante, une modification du cri qui était rauque et étouffé, et pour le second par un stridor.

d - Muqueuses conjonctivales

Une conjonctivite est assez fréquente, elle est banale et se traduit par une sécrétion séreuse. Elle est rapportée par ZUELZER et LANGVAD.

e - Les autres muqueuses : anales, urogénitales, etc... peuvent être touchées. Elles sont retrouvées à l'examen post mortem.

C - Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est fréquente, elle est une des causes de la gravité de l'herpès néonatal. Elle peut ne pas se manifester cliniquement, mais est retrouvée presque toujours à l'autopsie.

1) Hépato-splénomégalie

L'hypertrophie hépatique est variable, elle peut être simplement palpée sous le rebord costal, ou au contraire être monstrueuse, distendre l'abdomen et atteindre la crête iliaque. La splénomégalie accompagne mais non obligatoirement l'hépatomégalie.

2) L'ictère

L'ictère n'est pas constant, quand il existe, il ne diffère pas des autres ictères infectieux néonataux. Il se traduit par la montée du taux de la bilirubine.

3) Atteinte fonctionnelle

a - Syndrome hémorragique

L'effondrement du taux de la prothrombine, explique les hémorragies décrites par de nombreux auteurs. Ce sont des hémorragies digestives, cutanées, sous-cutanées et surrénaliennes (NEIMANN-WITZLEBEN).

b - Hypoprotéinémie

NAHMIAS a décrit des oedèmes généralisés chez un nouveau-né atteint d'infection herpétique par hypoprotéinémie, elle-même probablement secondaire à l'insuffisance hépatique.

C - Atteinte pleuro pulmonaire

Relativement fréquente, le tableau clinique est différent suivant l'importance des lésions.

Elle peut se manifester par une cyanose, par une polypnée avec tirage sus et sous costal accompagnée de battements des ailes du nez.

L'auscultation peut mettre en évidence des ronchus disséminés, des râles fins dans les deux champs pulmonaires, ou au contraire localisés en foyers (BEYER).

La radiographie du thorax faite en pleine poussée est évocatrice. Elle montre assez souvent des opacités plus ou moins étendues inhomogènes et floues ou au contraire réparties inégalement dans les deux champs pulmonaires.

Il est à noter que de telles images radiologiques peuvent exister même lors d'une symptomatologie fonctionnelle réduite au minimum ou absente.

Il n'est pas rare de constater une légère réaction pleurale.

D - Atteinte nerveuse

1) Atteinte encéphalique

C'est la localisation la plus dramatique. Elle est avec l'hépatite et la nécrose corticosurrénalienne,

l'une des causes les plus fréquentes de décès. C'est également l'encéphalite herpétique qui est à l'origine des graves séquelles psychomotrices qui apparaissent chez les très rares enfants qui survivent à l'infection herpétique.

La symptomatologie nerveuse peut être un des tout premiers signes. Elle se manifeste par

- des convulsions
- des gémissements, constants ou intermittents
- une hypertonie
- une torpeur.

L'examen montre une dissociation des réflexes archaïques, des réactions faibles ou nulles aux piqûres.

2) Atteinte méningée

Une atteinte méningée est plus rarement en cause, mais quand elle existe, les signes cliniques et biologiques (hypercytose et hyperalbuminorachie) de réaction méningée sont au premier plan.

E - Atteinte cardiovasculaire

Les lésions anatomiques ne sont pas exceptionnelles (LELONG et LE TAN VINH, DEBRE et MOZZICONACCI), mais les manifestations cliniques passent le plus souvent inaperçues.

R. BERNARD et coll. ont cependant pu observer un cas d'herpès néonatal où les manifestations cardiaques étaient au premier plan. Il s'agissait d'une bradycardie et d'une dissociation auriculo ventriculaire. L'autopsie avait montré des altérations du faisceau de Hiss.

F - Troubles digestifs

Plusieurs auteurs (NAHMIAS, WRIGHT, WHEELER, CLARK, WITZLEBEN) ont décrit des troubles digestifs variés, à savoir :

- des diarrhées
- des vomissements
- une distension abdominale.

Bien que le virus herpétique n'ait pu être isolé dans les selles de ces enfants, on peut penser qu'il est à l'origine des troubles constatés.

G - Atteinte corticosurrénalienne

HASS déjà, dans la toute première observation d'herpès néonatal, avait attiré l'attention sur les lésions surrénaliennes.

Les lésions sont presque toujours présentes à l'autopsie, alors que cliniquement, le diagnostic est rarement posé. Une telle atteinte se traduirait par un tableau d'insuffisance surrénalienne aiguë, avec collapsus cardio vasculaire. Le dosage des électrolytes sanguins pourrait peut-être aider à poser le diagnostic avant la mort. (Tableau IV page 41).

H - Manifestations oculaires

Les lésions oculaires sont particulièrement à redouter.

Il peut s'agir de choriorétinite étendue, en plaque avec oedème rétinien et évolution vers l'atrophie optique. L'atteinte de l'oeil s'accompagne le plus souvent de lésions cérébrales.

BERKOVICK a décrit deux cas de kératite secondaire à une infection herpétique chez des nouveau-nés.

I - Manifestations diverses

1) L'état général est généralement touché sévèrement. L'enfant est fébrile, refuse le biberon, sa courbe pondérale est instable.

2) D'autres organes peuvent être touchés.

- BERNARD et coll. signalent une orchite avec hydrocèle réactionnelle.

- Les examens post mortem ont révélé des lésions spléniques, vasculaires, rénales qui cliniquement ne s'étaient pas manifestées. (Tableau IV page 41).

IV - EVOLUTION

Le pronostic de la maladie herpétique néonatale est très sombre.

L'évolution immédiate est mortelle dans la majorité des cas. Ceux qui ont pu survivre à la période aiguë, présentent presque toujours des séquelles pulmonaires, nerveuses, surrénaliennes et autres.

A - Evolution mortelle

L'évolution mortelle est la forme habituelle. La mort survient vers les 15 premiers jours de la vie avec des extrêmes allant du 2ème au 80ème jour (Tableau II).

1) Elle peut être la conséquence de l'encéphalite.

L'enfant meurt dans un état de torpeur, ou dans un état de mal convulsif (SIEBER).

2) Elle peut être due à un collapsus cardiovasculaire, lui-même secondaire à une insuffisance surrénalienne aiguë, ou à une défaillance cardiaque.

3) Les lésions pulmonaires peuvent entraîner la mort par asphyxie progressive ou par défaillance cardio vasculaire.

4) Des hémorragies massives ou progressives, digestives, surrénaliennes, cutanées ; conséquences de l'insuffisance hépatique peuvent être à l'origine de l'issue fatale.

B - Les séquelles

Un certain nombre de nouveau-nés atteints arrivent cependant à dépasser la phase aiguë ; la survie est alors assurée, mais en même temps les séquelles vont se préciser (Tableau III).

1) Séquelles nerveuses

Ce sont les plus dramatiques. Elles entraînent des retards psychomoteurs importants. Dans l'observation citée ici le petit David J. à l'âge de 18 mois ne marche pas, arrive à peine à tenir debout avec appui, présente une hypertonie, fait des crises de colère, ne réagit pas à l'appel de son nom.

2) Séquelles oculaires

Elles ne sont pas exceptionnelles. Ce sont pour la plupart des cicatrices de choriorétinite. Une atrophie optique peut survenir à la suite d'un oedème rétinien (BAHRANI cité par ROSSIER).

CONTER et KORN (cité par ROSSIER) ont décrit une cécité chez un prématuré atteint d'herpès et d'évolution apparemment banale.

3) Séquelles pleuropulmonaires

Ce sont les conséquences d'une fibrose réactionnelle du parenchyme pulmonaire. Les radiographies pulmonaires montrent des images bulleuses, des images de rétraction et de déplacement du médiastin. Ces lésions sont souvent source d'infections secondaires, qui à leur tour entraînent toutes les complications des bronchites chroniques : à savoir hypoventilation, hypotrophie, état général lamentable...).

4) Séquelles surrénaliennes

Le nombre important de nécrose corticosurrénalienne, au cours de l'herpès néonatal découvert à l'examen post mortem laisse prévoir l'importance de cette localisation dans l'évolution de la maladie.

ROSSIER cite l'observation de BAHRANI où une insuffisance surrénalienne était apparue chez un enfant de 4 mois qui avait présenté au 7ème jour des lésions cutanéo muqueuses, des convulsions et des manifestations oculaires. Un traitement hormonal permanent avait assuré la survie de l'enfant.

YEN rapporte également un cas identique.

5) Séquelles hépatiques

Il serait logique de penser à l'installation d'une insuffisance hépatique chronique chez un enfant survivant à une hépatite herpétique néonatale. De telles observations n'ont pas été publiées à notre connaissance... en raison peut-être des décès qu'entraîne l'atteinte hépatique au cours de la phase aiguë.

C - Guérison

La guérison pure et simple sans séquelle est exceptionnelle ; elle est toujours due à des cas frustes sans localisations viscérales importantes.

D - L'herpès récurrent si fréquemment rencontré chez l'adulte a été également décrit chez le nourrisson qui, durant la vie néonatale avait fait un herpès.

Le malade de NAHMIAS avait présenté après la guérison clinique plusieurs poussées d'herpès cutané. Celui de BACH avait à l'âge de 5 mois ½ et de 10 mois fait des rechutes bénignes. Dans le cas que nous rapportons ici le petit David avait à l'âge de 16 mois fait une récidive cutanée au niveau de la plante du pied.

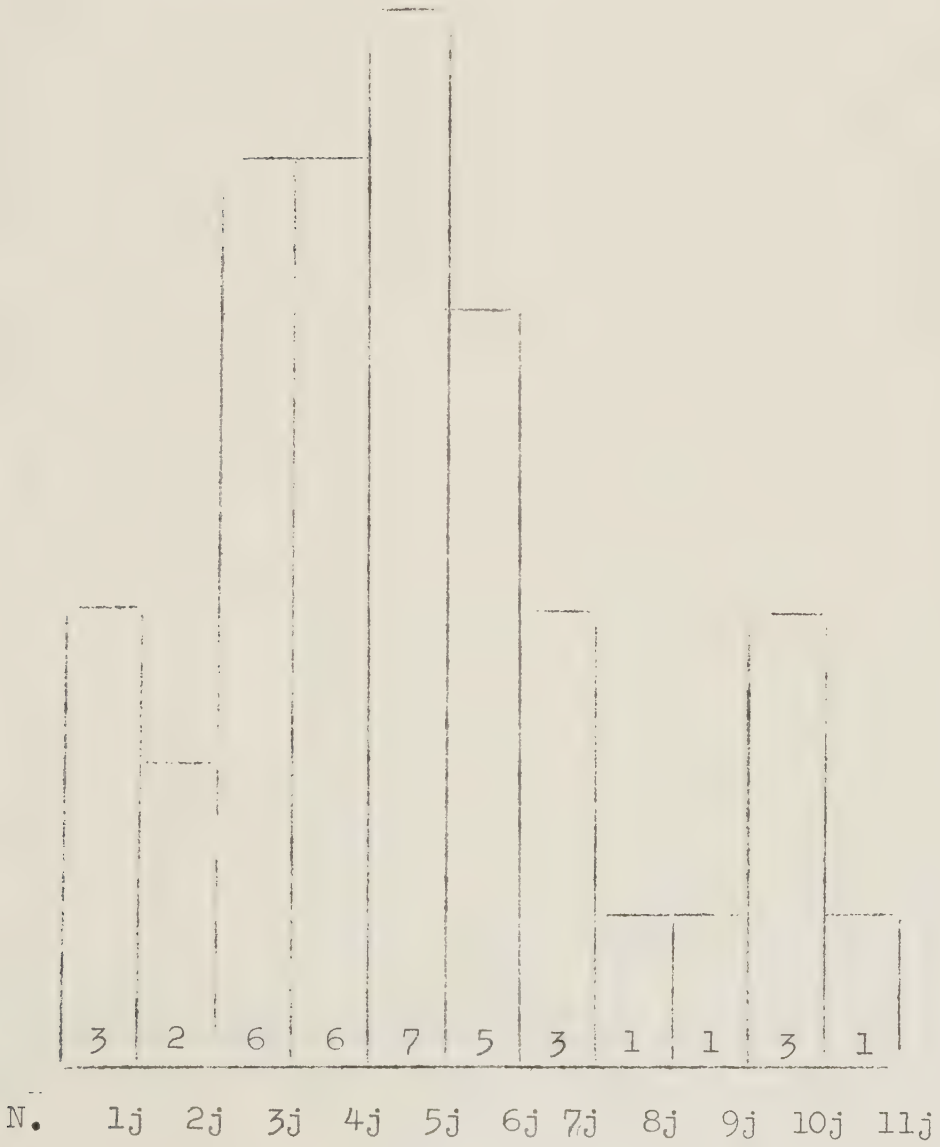
E - Evolution sous traitement

Elle sera vue au chapitre thérapeutique.

- - - - - -

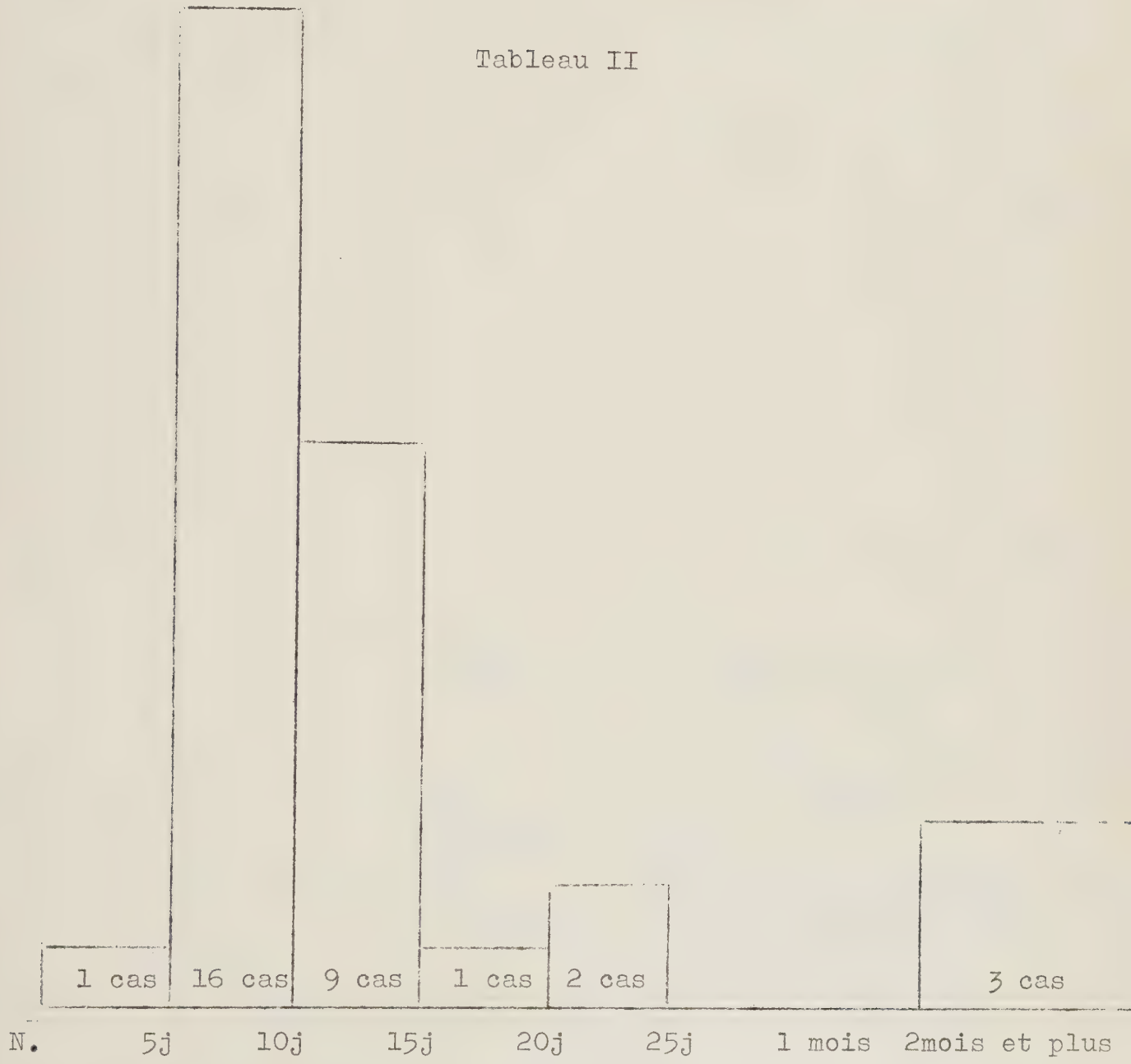
AGE EN JOURS AU MOMENT DE L'APPARITION
DES PREMIERS SYMPTOMES

Tableau I



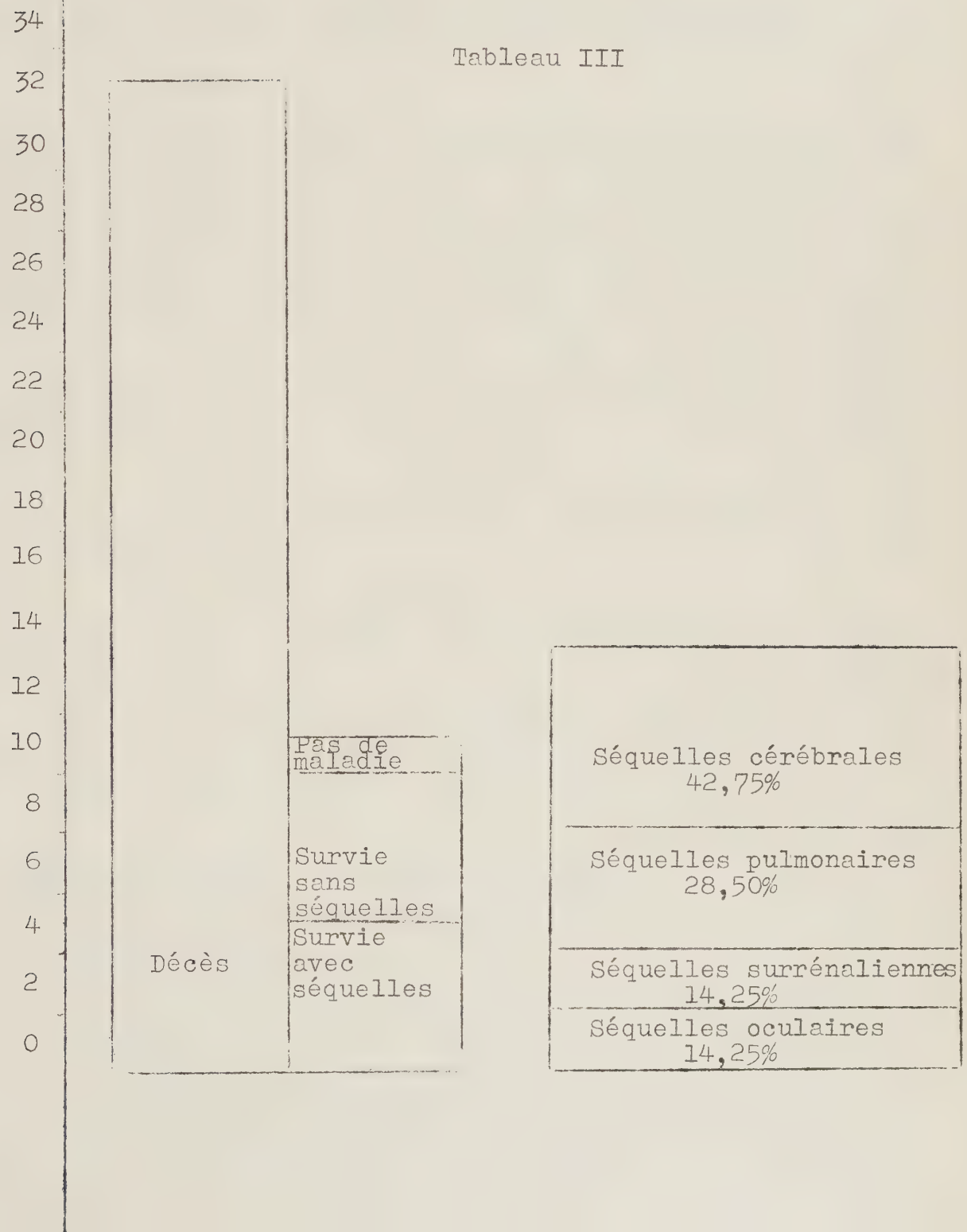
AGE AU MOMENT DU DECES

Tableau II



FREQUENCE DES DECES PAR RAPPORT AUX SURVIES

Tableau III



Chapitre II

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Lorsque apparaît chez un nouveau-né un bouquet de vésicules cutanées ou muqueuses, il est relativement aisé de penser à l'herpès. Il n'en est pas de même quand le nouveau-né se présente dans un des tableaux cliniques que nous venons de voir ; la maladie herpétique ne pourra dans ces cas être identifiée qu'à l'aide des examens virologiques et immunologiques.

De toute façon, quelle que soit l'évidence du diagnostic clinique, il doit être confirmé par une étude biologique précise.

Ces examens doivent être pratiqués également chez la mère de l'enfant.

Ces examens comportent :

- des méthodes directes visant à isoler le virus,
- des méthodes indirectes destinées à mettre en évidence des anticorps circulants spécifiques dans le sang de l'enfant et de la mère et à suivre la variation de leur taux dans le temps.

I - METHODES DIRECTES : ISOLEMENT DU VIRUS

A - Méthode d'isolement

Trois méthodes permettent l'isolement du virus herpétique.

1) L'Inoculation à l'animal (d'après LE TAN VINH).

C'est la méthode la plus ancienne. Le liquide présumé contenir le virus herpétique est inoculé par

voie cornéenne ou par voie cutanée à un rongeur. En cas de présence de virus on assiste à l'apparition de kératite ou d'encéphalite chez l'animal en question. L'examen anatomique post mortem ou après sacrifice de l'animal montre des lésions caractéristiques d'herpès.

2) L'inoculation à la membrane chorio allantoïdienne de l'oeuf embryonné.

Elle peut être faite directement à partir du liquide humain prélevé, ou après passage à l'animal. Les lésions obtenues sont de petites plaques blanches, surélevées, superficielles opaques avec une petite nécrose centrale entourée d'un halo périphérique.

3) L'isolement et l'étude du virus en culture de tissus.

L'effet cytopathogène est étudié dans de nombreuses cultures (reins de lapin, reins de singes, embryons de poulets).

L'effet cytopathogène est visible au bout de 10 à 48 heures après l'ensemencement du produit pathologique étudié. Il s'agit de l'apparition d'inclusions à l'intérieur du noyau des cellules lésées.

4) Contre épreuve à l'aide de sérum anti herpétique.

Une fois le virus décelé il s'agira de l'identifier. Les manifestations cliniques obtenues chez l'animal et les lésions histologiques sont des éléments de grande valeur pour l'identification du virus herpétique ; il est cependant préférable de pratiquer en plus la contre épreuve qui consiste à étudier l'évolution ou l'arrêt des phénomènes constatés par adjonction de sérum anti herpétique.

B - Prélèvement

1) Liquide de vésicules cutanées ou muqueuses

C'est dans les vésicules que le virus a le plus de chance d'être trouvé. Il est assez facile d'isoler le virus à condition que les vésicules en question soient fraîches.

La sérosité des vésicules est ponctionnée par une Pipette Pasteur ou par une seringue montée, après désinfection locale de la peau. Le prélèvement se fait parfois par raclage des ulcérations à l'aide d'un écouvillon.

Le liquide doit être inoculé à l'animal ou à l'oeuf ou ensemencé sur la culture immédiatement.

2) Prélèvement de gorge ou de la salive

La sécrétion visqueuse, jaunâtre de l'arrière gorge, la salive, ou les mucosités et sécrétions oculaires peuvent contenir des virus herpétiques. Ces liquides peuvent être prélevés par frottis énergique à l'aide d'un écouvillon.

3) La virémie

La virémie herpétique a été déjà constatée par BIRD.

On doit prélever quelques cc de sang sur héparine ou dans un flacon contenant des perles de verre.

4) Dans le liquide céphalo-rachidien

Dans le L.C.R. l'isolement du virus est difficile, le virus s'y conserve mal et sa présence est de courte durée (LE TAN VINH). Cependant CHANG a pu le mettre en évidence dans le L.C.R. de son malade.

5) Dans les selles

NEIMANN a trouvé cinq fois des virus herpétiques dans les selles de nourrisson faisant la primo infection herpétique. Il serait logique qu'il puisse être également isolé dans les selles de nouveau-nés atteints de la maladie herpétique.

6) Dans les urines

CHANG a pu mettre en évidence le virus herpétique dans les urines d'un nouveau-né.

7) Au niveau de la muqueuse rectale

Les virus herpétiques ont été mis en évidence par NEIMANN dans des frottis de la muqueuse rectale.

II - METHODES INDIRECTES

A - Etude sérologique

Deux prélèvements de sang au moins, doivent être faits : l'un dès le début de la maladie, l'autre 8 à 15 jours plus tard.

Il faut noter que ces anticorps peuvent manquer chez les nouveau-nés à la première prise de sang et même parfois à la seconde.

Ils peuvent être présents, mais ne pas subir une ascension ultérieurement ; ce sont très probablement des anticorps maternels ayant traversé la barrière placentaire.

Enfin le taux des anticorps antiherpétiques nul ou très faible, peut augmenter à la 2ème prise de sang, traduisant une élaboration active d'anticorps spécifiques.

1) Les anticorps neutralisants

Il s'agit de mettre en évidence dans le sang d'un sujet suspect d'infection herpétique, des anticorps spécifiques qui neutralisent des lésions créées par un virus herpétique de titre donné, sur un oeuf embryonné ou en culture de tissus.

Ces anticorps apparaissent entre le 4ème et le 7ème jour, augmentent jusqu'au 20ème jour, restent à un niveau plus ou moins stable pendant 15 à 20 jours puis diminuent pour rester à un taux stable mais bas.

2) Les anticorps déviant le complément

Ces anticorps ont une évolution à peu près parallèle. Ils apparaissent entre le 4ème et le 15ème jour de l'infection, restent à un niveau maximum pendant 3 à 4 semaines puis diminuent.

3) Interprétation

L'étude de la variation du taux des anticorps est d'un grand intérêt pour le pronostic.

Lorsque la nature de l'infection herpétique est connue, un taux nul en anticorps et surtout l'absence d'une ascension de leur taux, signifient une forme d'évolution sévère.

Au contraire la présence d'anticorps anti herpétiques et leurs ascension traduisent une défense humorale en cours.

B - Recherche de l'allergie cutanée

En plus des anticorps circulants, qui apparaissent dans le sérum d'un sujet infecté par le virus herpétique, il existe chez les adultes et chez les enfants plus âgés

un état de sensibilité cutanée du type tuberculinique qui serait l'extériorisation des moyens de défense tissulaire.

Cet état d'allergie se manifeste par l'apparition (24 à 48 heures plus tard) après l'injection intradermique du virus herpétique inactivé, d'une réaction papulo-érythémateuse qui persiste plusieurs jours.

Chez le nouveau-né cette réaction cutanée ne semble pas exister. Cela ne signifie cependant pas que la défense tissulaire est absente.

C - Autres examens biologiques

La numération de la formule sanguine, le dosage de la glycémie, de l'urée, des électrolytes sanguins, l'étude des fonctions hépatiques (transaminases, tests de floculation, taux de prothrombine, taux de la bilirubine), la teneur en protéine du sang, l'étude chimique et cytologique du liquide céphalo-rachidien, sont souvent utiles. Ils traduisent l'atteinte de tel ou tel organe. Ils ne renseignent pas sur la nature de l'affection, mais sur sa localisation. Ils permettent d'avoir une idée sur l'évolution de la maladie.

- - - - - -

Chapitre III

A N A T O M I E P A T H O L O G I Q U E

Les lésions histologiques à type d'inclusions intra-nucléaire et intra-cellulaire, que provoquent les viroses, chez une cellule hôte, sont connues depuis longtemps.

La nature de ces lésions est restée assez longtemps obscure. Certains auteurs dont NICOLAOU (cité par LE TAN VINH) estiment que ces inclusions n'étaient autre que des corpuscules viraux. D'autres comme COWDRY (cité par LE TAN VINH) soutenaient que ces inclusions étaient des réactions cellulaires, secondaires à la virose.

Actuellement la plupart des auteurs, dont DUSTIN, pensent que ces inclusions ont des natures variées.

D'après DUSTIN :

" - il peut s'agir de particules viraux uniquement. Ceci est notamment le cas de virus intranucléaires produisant des phénomènes de prolifération cellulaire ;

- il peut s'agir d'un "viroplasme", matrice diffuse au sein de laquelle, dans le cytoplasme, se différencieront progressivement les particules viraux ;

- un cas plus complexe est l'accumulation à distance de l'endroit où se fera la maturation du virus, de matériaux viraux, tels qu'acides nucléiques ou protéines;

- du matériel cellulaire peut être formé sous l'influence de l'infection virale, mais est antigéniquement différent du virus infectant ;

- ces lésions cellulaires peuvent n'être qu'indirectement produites par l'infection virale ;
- enfin plusieurs de ces composantes peuvent se trouver l'une à côté de l'autre, ou mélangées dans la même cellule."

Ces inclusions sont soit intra-cytoplasmiques, soit intra-nucléaires. Elles servent à déterminer le type de l'infection virale.

C'est à la seule vue d'inclusions intranucléaires, que HASS en 1935, suggéra, lors d'un examen histologique pratiqué chez un nouveau-né décédé à l'âge de 14 jours, l'origine herpétique de l'affection. Ces suppositions allaient être confirmées en 1952 par ZUELZER qui réussit à isoler le virus herpétique dans des tissus présentant les lésions précédemment décrites par HASS.

Chez le nouveau-né les lésions sont retrouvées dans la plupart des organes, en raison de la fréquence de la virémie. (Tableau IV).

I - LE FOIE

C'est un des organes le plus généralement touché. Ses lésions sont les plus évocatrices. Nous le prendrons pour type de description.

A - Macroscopie

L'aspect macroscopique du foie est déjà assez évocateur ; il est brun, jaunâtre parsemé de quelques nodules crémeux arrondis (LE TAN VINH) ou de couleurs chamois avec de petites taches violacées de la taille d'une tête d'épingle (DEBRE et MOZZICONACCI). Ces taches

sont parfois entourées d'un petit halo hémorragique. Ces taches nécrotiques peuvent être retrouvées dans les autres organes.

B - Microscopie

L'examen histologique met en évidence l'association très significative de deux ordres de lésions.

1) Inclusions intranucléaires éosinophiles

A la limite entre la zone saine et les zones nécrotiques, on trouve de nombreuses cellules hépatiques dont les noyaux présentent des inclusions caractéristiques de l'herpès.

On décrit pour ces inclusions trois stades successifs.

a - Au début : Les noyaux sont augmentés de volume, gonflés, leur chromatine condensée à la périphérie, et contenant une inclusion centrale homogène et très basophile.

b - Puis la chromatine se colle en position marginale contre la membrane nucléaire épaissie et crénelée. L'inclusion centrale est entourée d'un halo clair qui la souligne et la sépare de la couronne externe.

c - Dans un dernier stade, l'inclusion de plus en plus volumineuse, rejoint la membrane nucléaire alors que le halo clair disparaît.

2) Nécrose de coagulation

Ce sont des zones de nécrose acidophile, du type de nécrose de coagulation, d'étendue variable. Elles sont séparées par des plages de parenchyme hépatique

sain. Ces zones de nécrose "de coagulation" sont constituées de cellules hépatiques dégénérées, mêlées d'hématies. Il n'existe généralement pas de cellules inflammatoires. La nécrose peut également s'étendre au stroma.

II - LA RATE

A - Macroscopie

La surface de la rate est souvent parsemée de taches nécrotiques blanchâtres de taille variable.

B - Microscopie

On retrouve les deux ordres de lésions. Les zones de nécrose, parfois plus vastes que dans le foie englobant des vaisseaux dont les parois sont complètement nécrotiques.

A la périphérie, on retrouve les modifications nucléaires constatées dans le foie.

III - LES SURRENALES

L'examen anatomique post mortem, montre la très grande fréquence des lésions surrénaliennes. L'évolution foudroyante de la maladie lors de la localisation surrénalienne, explique que le diagnostic d'insuffisance surrénalienne ne soit que rarement porté avant la mort.

A - Macroscopie

L'aspect macroscopique des surrénales ne présente aucune particularité propre.

La surrénale peut être atrophiée comme dans toute affection surrénalienne aiguë, ou être hémorragique. Elle peut paraître absolument normale.

B - Microscopie

Les deux sortes de lésions, nécrose de coagulation et inclusions intra nucléaires sont présentes. Elles peuvent siéger aussi bien au niveau de la fasciculée que de la réticulée.

Les inclusions intranucléaires ne sont pas toujours centrales ni parfaitement arrondies. Il existe parfois des inclusions multiples dans le même noyau.

IV - LES POUMONS

A - Macroscopie

L'aspect peut être bigarré, avec des taches blanchâtres et des zones congestives rappelant l'hépatisation rouge.

B - Microscopie

Les altérations peuvent être assez banales et comporter des images d'alvéolite oedémateuse ou catarrhale.

BERNARD a décrit un élément important ; la réaction interstitielle, réalisant un épaississement des cloisons inter alvéolaires lié à une congestion capillaire et à une hyperplasie cellulaire faite de grandes cellules mononuclées, de lymphocytes et plasmocytes.

Quant aux inclusions intranucléaires et à la nécrose de coagulation, elles sont rarement retrouvées.

V - LE COEUR

A - Macroscopie

L'aspect macroscopique du coeur est le plus souvent normal. Il peut exister une réaction péricardique modérée avec épanchement et épaississement du péricarde (DEBRE). Le myocarde a parfois un aspect fibreux (BERNARD

B - Histologie

Les lésions typiques de l'herpès sont exceptionnelles

BERNARD a cependant pu observer un foyer de nécrose de coagulation étendue au niveau des faisceaux de Hiss, détruisant les fibres dont les contours seuls demeuraient visibles. A la périphérie de ces altérations on retrouvait des cellules dotées d'inclusions intranucléaires. Ces lésions étaient probablement la cause des troubles de la conduction constatés cliniquement et à l'électrocardiogramme avant le décès.

VI - LE CERVEAU - LE SYSTEME NERVEUX

A - Macroscopie

Le système nerveux peut être touché à des degrés variables.

Le cerveau peut être congestif, oedématié, atrophié ou normal.

Les méninges sont parfois épaissies.

B - Histologie

Les lésions nécrotiques peuvent bouleverser entiè-

rement les structures normales, détruisant les formations grises et blanches (MONNET).

Les lésions de nécrose de coagulation et les inclusions intranucléaires sont très difficiles à mettre en évidence.

VII - AUTRES ORGANES

En principe tous les organes peuvent être touchés, c'est ainsi qu'on a décrit des lésions oesophagiennes sous forme d'ulcération de la muqueuse, et à l'examen histologique : des cellules contenant des inclusions intranucléaires ; des lésions pancréatiques, rénales vasculaires, de toute la sphère bucco-pharyngo-laryngée (ulcération du palais, des cordes vocales ...), des muqueuses anales ... etc.

VIII - LE PLACENTA

Enfin il convient de faire une place à part, aux lésions du placenta constatées par SIEBER et WITZLEBEN.

SIEBER a observé, au niveau du placenta d'une mère ayant donné naissance à un enfant atteint d'herpès, des cellules géantes multinucléaires identiques à celles retrouvées chez l'enfant au niveau de la peau.

WITZLEBEN a, lui, pu voir des lésions dans le placenta, qui n'étaient autres que les nécroses de coagulations et les cellules à inclusions intranucléaires.

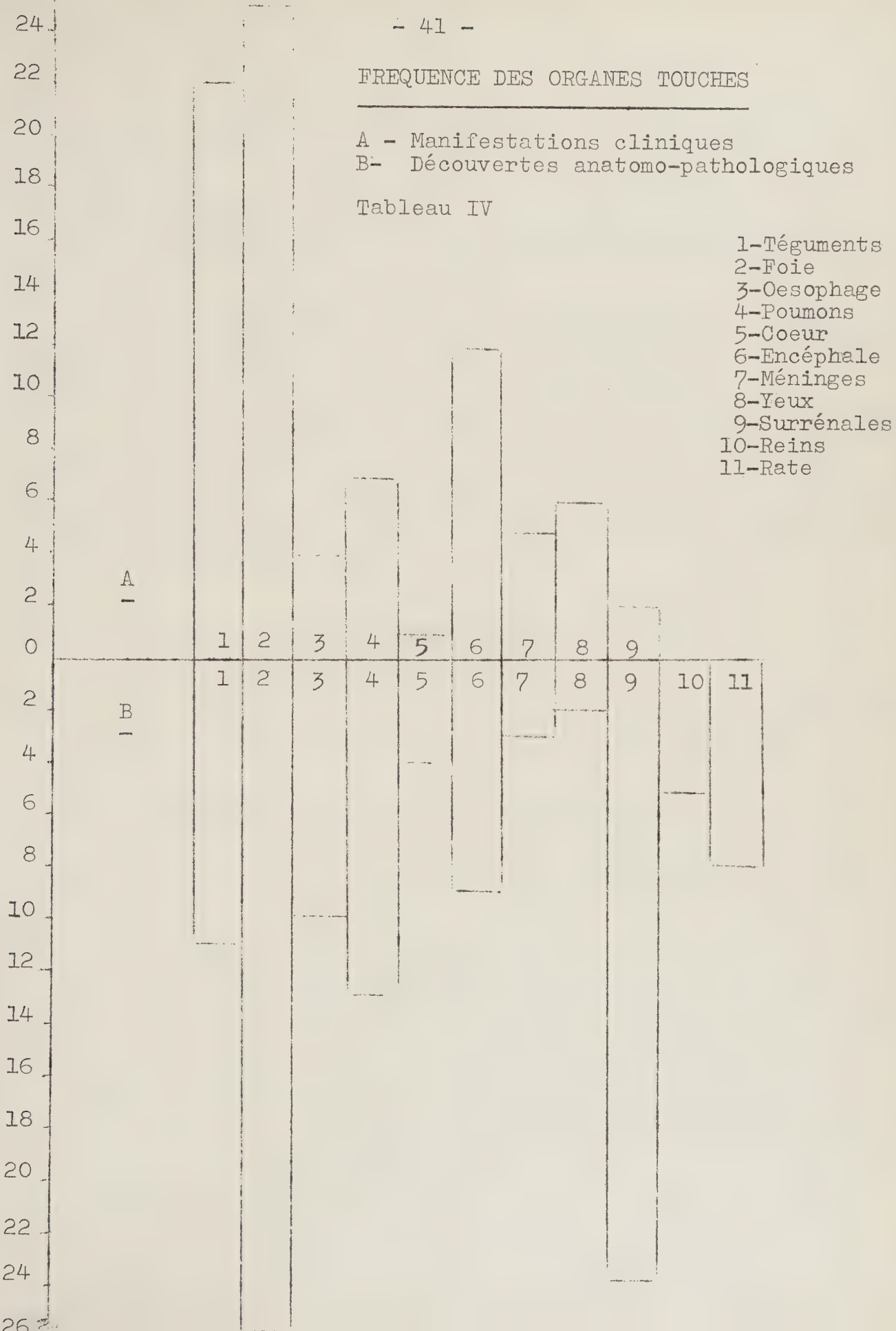
L'existence de telles lésions au niveau du placenta a une grande importance théorique. Elles permettent d'affirmer ou plutôt de suggérer le passage par voie transplacentaire du virus herpétique.

- - - - - -

FREQUENCE DES ORGANES TOUCHES

A - Manifestations cliniques
B- Découvertes anatomo-pathologiques

Tableau IV



Chapitre IV

T R A N S M I S S I O N -- E P I D E M I O L O G I E

L'infection herpétique du nouveau-né a longtemps été considérée comme une affection acquise après ou lors de l'accouchement. Une contamination prénatale était contestée.

Mais depuis 1963 plusieurs auteurs (SIEBER, WITZLEBEN, MITCHELL) ont démontré l'existence d'une contamination in-utero de l'enfant ; soit par voie transplacentaire, soit par voie ascendante lors d'une rupture prématurée des membranes et par contamination du liquide amniotique.

I - CONTAMINATION APRES OU LORS DE L'ACCOUCHEMENT

C'est le mode de contamination le plus anciennement connu, et probablement le plus fréquemment rencontré.

A - Contamination après l'accouchement

L'enfant naît sain, il va s'infecter secondairement durant les heures ou les jours qui suivent sa naissance.

1) Sources de contamination

a - Entourage familial : La mère est le plus souvent en cause. Elle présente une stomatite, une angine herpétique, un herpès labial ou une autre localisation de l'affection. Le père, la grand'mère, les frères et soeurs peuvent également contaminer le nouveau-né.

b - Entourage médical : Dans l'observation de BIRD la sage-femme présentait un herpès labial.

c - Porteurs sains : Enfin les porteurs sains peuvent souvent contaminer l'enfant. La source d'infection sera alors méconnue.

2) Portes d'entrée

Souvent difficiles à préciser, elles sont variables.

a - Elle peut être cutanée ; c'est semble-t-il la porte d'entrée la plus fréquemment rencontrée. La contamination peut se faire à l'occasion d'une plaie cutanée. (Une vaccination contre la variole faite à l'âge de 24 heures est rapportée par ZUELZER comme cause d'un herpès néonatal). Cette contamination peut se faire sans aucune excoriation cutanée.

b - Elle peut être muqueuse

- pharyngée (WHEELER)
- oesophagienne : comme le témoigne l'existence des lésions herpétiques au niveau des muqueuses oesophagiennes dans les observations de ZUELZER, BIRD, PUGH
- digestive et pulmonaire
- ombilicale (POTTER cité par GILLOT)
- conjonctivale (BERKOVICK).

3) La virémie

D'après NASEMAN, à partir d'un point d'inoculation le virus gagne les vaisseaux lymphatiques puis les vaisseaux sanguins pour se localiser au niveau du foie ; cette virémie primaire entraîne l'hépatite. Ensuite,

le virus gagne à nouveau les vaisseaux sanguins, contamine au passage lors de cette virémie secondaire, différents organes (cerveau, surrénales etc...) pour finalement se localiser au niveau de la peau ou des muqueuses sous forme de vésicules typiques ou sous l'aspect d'un érythème banal.

B - Contamination lors de l'accouchement

La mère au moment de l'accouchement présente un herpès génital. L'enfant en descendant dans la filière écrase les vésicules herpétiques, libère les virus et s'infecte.

Les portes d'entrée du virus sont les mêmes que celles décrites dans le paragraphe précédent.

L'infection maternelle siège dans la sphère génitale ; elle est vulvaire, vaginale ou utérine. Son importance et sa dimension sont très variables. Il peut s'agir d'une simple petite vésicule et de ce fait passer inaperçue ou au contraire être une vaste lésion envahissant toute la sphère génitale. NAHMIAS et coll. ont décrit un cas d'herpès néonatal chez un enfant dont les lésions herpétiques du col utérin de la mère avaient fait suspecter un cancer du col.

L'infection de la mère peut être une primo infection, ou un herpès récurrent ; l'expression de la maladie du nouveau-né sera alors différente suivant le cas. (Voir chapitre pathogénie).

II - CONTAMINATION AVANT LA NAISSANCE

A - Voie transplacentaire

En 1963 MITCHELL publiait le cas d'un nouveau-né

atteint d'herpès chez qui les premiers signes avaient fait leur apparition une heure après la naissance.

En 1966 SIEBER faisait part de deux observations d'herpès néonatal où en plus de la présence de vésicules à la naissance, existaient des lésions du placenta paraissant spécifiques.

Il n'est pas toujours aisé de prouver le passage transplacentaire d'un germe, et plus particulièrement celui d'un virus.

Pour le virus herpétique il existe plutôt des signes de forte présomption que des preuves formelles.

D'après GILLOT et BOLIN, un certain nombre de conditions est nécessaire pour pouvoir affirmer avec certitude qu'un germe viral ou bactérien est capable de traverser la barrière placentaire.

Il s'agirait :

1) De mettre en évidence le même germe dans le sang de la mère et chez l'enfant. A notre connaissance le même virus herpétique n'a pu être isolé des deux côtés de la barrière placentaire.

2) D'assister à une naissance par césarienne et ceci avant la rupture des membranes.

   Deux observations seraient évocatrices, celle de BAHRANI citée par GILLOT et celle de WITZLEBEN. Malheureusement dans ces deux cas la rupture des membranes, plusieurs heures avant la césarienne peut faire discuter une infection ascendante.

3) De constater une virémie

   L'idéal serait certes de prélever du sang dès la naissance et d'y mettre en évidence le virus herpétique,

de manière à écarter tout risque de virémie secondaire par contamination exogène, ce qui ne semble pas avoir été fait.

La virémie a quand même été mise en évidence par BIRD et CHANG.

Cette virémie est stigmatisée par les lésions herpétiques du foie, des surrénales, de l'encéphale ; lésions qui sont évocatrices d'une atteinte par voie hématogène (LAMY, NEIMANN, ZUELZER, BEYER).

4) De constater l'existence de certains signes cliniques de l'infection à la naissance.

Cette condition semble parfaitement remplie en effet :

Dans une observation de SIEBER, les lésions herpétiques existaient déjà à la naissance ; dans une autre observation du même auteur et dans celle de MITCHELL elles ont apparu 1 heure après la naissance.

5) De mettre en évidence des lésions placentaires caractéristiques.

WITZLEBEN a décrit un cas où le placenta présentait des lésions histologiques caractérisées par des nécroses du syncytiotrophoblaste avec lyse des noyaux et augmentation de l'éosinophilie du cytoplasme. Un certain nombre de ces lésions contenaient des masses rappelant les inclusions intranucléaires caractéristiques de l'infection herpétique.

6) L'étude des jumeaux est d'un grand intérêt.

Quel que soit le type de grossesse gémellaire, il y a toutes les chances que les deux foetus soient atteints en cas de contamination transplacentaire.

FRANCE a publié une observation où les jumeaux bivitellins ont été atteints.

FLORMAN a même publié une observation de triplés où il laisse entendre que les trois enfants firent une infection herpétique.

Il ressort de cette étude, que l'infection du foetus par le virus herpétique est très probablement en cause dans un certain nombre de cas de maladie herpétique du nouveau-né.

Cette grande probabilité sera une certitude le jour où le virus herpétique sera isolé des deux côtés de la barrière placentaire. Expérimentalement, une telle démonstration a déjà été faite chez des animaux, mais la nature du placenta humain étant sensiblement différente du placenta des autres mammifères, les conclusions tirées de l'expérimentation animale ne peuvent être transférées à l'espèce humaine (BIEGELEISEN cité par SIEBER).

B - Voie ascendante

Lors d'une localisation génitale d'un herpès chez une femme enceinte, il est facilement concevable, que le foetus puisse s'infecter à l'intérieur de l'utérus par voie ascendante s'il existe une rupture prématurée des membranes, ou si des manipulations obstétricales ont été faites.

Tels pourraient être les modes de contamination de certains nouveau-nés mis au monde par césarienne après une rupture prématurée des membranes chez la mère.

Certes il est difficile de dire dans quel cas l'infection in utero est d'origine ascendante, et dans quel cas d'origine hématogène, placentaire.

La mise en évidence du virus herpétique dans le liquide amniotique serait une preuve absolue de l'origine ascendante de certaines infections herpétiques néonatales. Une telle démonstration n'a pas encore été faite à notre connaissance.

C - Infection par contiguïté

L'infection du foetus par contiguïté à partir d'une lésion de l'endomètre utérin ne semble pas avoir été décrite, comme cela a été mis en évidence pour d'autres infections (Tuberculose - Listeriose).

E N C O N C L U S I O N

Les modes de contamination du nouveau-né par le virus herpétique peuvent se schématiser de la façon suivante :

Dans la majorité des cas la contamination est extra utérine, elle se fait très souvent lors du passage dans la filière génitale.

La contamination prénatale de l'enfant longtemps rejetée peut être affirmée dans un certain nombre de cas non négligeables. O. SIEBER pense même que ce mode de contamination est plus fréquent que classiquement décrit. L'incubation de l'affection étant au maximum de douze jours, il n'est pas impossible de concevoir que même les nouveau-nés chez qui la maladie herpétique se manifeste plusieurs jours après la naissance aient pu se contaminer avant la naissance, et faire une partie de leur incubation in utero.

Le problème qui n'est pas tout à fait résolu est celui de la part respective de la voie transplacentaire et de la voie ascendante.

- - - - - -

Chapitre V

E S S A I D E S Y N T H E S E P A T H O G E N I Q U E

La pathogénie de l'infection herpétique en général et celle du nouveau-né en particulier, pose des problèmes complexes et délicats.

Dans le cadre général des maladies infectieuses, notamment des maladies virales, cette affection présente un certain nombre de particularités.

Pénétrant tout d'abord dans la cellule réceptive, cutanée ou muqueuse, le virus herpétique va, dans un premier temps, s'y multiplier. Cette infestation de la cellule entraîne une réaction inflammatoire du tissu conjonctif, au cours de laquelle le virus s'achemine vers les voies lymphoïdes ; c'est là qu'il va déclancher des réactions immunologiques (FASQUELLE). Peut survenir alors la généralisation sanguine : la virémie, en général rapidement neutralisée par les anticorps.

Chez le nouveau-né ce processus est différent. L'infection est habituellement mortelle. Son évolution dépend certes du taux des anticorps antiherpétiques présents dans le sérum et de l'état de défense tissulaire, mais également d'un certain nombre de facteurs non négligeables déjà soulignés en 1952 par ZUELZER.

Nous allons étudier les rôles joués par les différents mécanismes de défense et les liens qui les unissent.

I - LES ANTICORPS

A la naissance 60 à 80% des nouveau-nés possèdent des anticorps antiherpétiques. Ce pourcentage va progressivement

baisser. Entre 3 mois et 2 ans seuls 15 à 20% en possèdent encore. Le pourcentage élevé de nouveau-nés possédant des anticorps s'explique par le passage transplacentaire de ces derniers, de la mère vers l'enfant.

A - Passage transplacentaire

Le passage de ces anticorps interviendrait juste en fin de grossesse, vers le 7ème mois. Comme tous les anticorps antiinfectieux, ce sont des immunoglobulines du groupe des IgG, seules immunoglobulines capables de traverser la barrière placentaire.

B - Synthèse des anticorps

On estime généralement que le nouveau-né commence à synthétiser ses propres anticorps vers l'âge de 1 mois ce qui revient à dire qu'avant cette date il est incapable d'élaborer activement des anticorps spécifiques à l'occasion d'une agression virale ou bactérienne. Ce sont les anticorps maternels qui agissent dans les processus de défense de l'organisme.

En réalité d'après certains auteurs, dont PAUPE et MONNET, cette affirmation n'est pas absolue. Ces auteurs pensent qu'une stimulation antigénique, survenant dans les premiers jours de la vie, peut entraîner chez un certain nombre de nouveau-nés une réponse immunitaire, avec production d'anticorps.

Ceci semble encore plus valable pour les anticorps de l'herpès.

En se rapportant aux cas de maladies herpétiques étudiés par différents auteurs, on remarque que le taux

des anticorps a sensiblement augmenté durant les 15 premiers jours (NAHMIAS, BERCKOVICK, WHEELER, YEN et BEYER).

Cependant cette production reste insuffisante et si le nouveau-né ne reçoit pas de sa mère, la quantité nécessaire d'anticorps, il risque de ne pas pouvoir assurer activement sa propre défense.

Certains auteurs pensent même que le foetus, reconnu classiquement incapable d'avoir une réponse immunitaire autonome, pourrait dans certaines conditions synthétiser des immunoglobulines. C'est ainsi que SIEBER a pu mettre en évidence dans le sang d'un nouveau-né un taux notable de IgM et de IgA, supérieur aux taux de ces mêmes immunoglobulines dans le sang du cordon.

C - Conséquences de la présence des anticorps

L'évolution clinique de l'infection sera différente suivant la présence ou l'absence d'anticorps spécifiques.

Il existe plusieurs circonstances où les anticorps font défaut.

1) Nouveau-nés ne possédant pas d'anticorps ou en possédant à des taux très bas

a - La mère ne possède pas d'anticorps

- La mère est saine, elle n'a jamais fait de primo-infection latente ou patente, elle n'a de ce fait pas pu synthétiser des anticorps antiherpétiques. Le nouveau-né naît sain, mais il est également dépourvu d'anticorps antiherpétiques, donc sans défense humorale contre une agression herpétique. Ce nouveau-né mis en

contact avec un porteur de germes, sain ou malade, risque de s'infecter. Sa maladie sera grave, et même souvent mortelle.

Les cas de maladie herpétique du nouveau-né mortels décrits, sont relativement nombreux. Malheureusement le dosage des anticorps chez l'enfant et chez la mère, n'a été fait que rarement.

Les quelques cas où l'étude des anticorps avait pu être menée à bien, confirment l'évolution foudroyante et mortelle de la maladie en l'absence d'anticorps correspondants.

WRIGHT n'a pu mettre en évidence d'anticorps ni chez la mère ni chez l'enfant. Dans le cas de WHEELER les anticorps neutralisants sont absents dans le sang du cordon, mais apparaissent dès le 2ème jour de la vie, après l'injection de gammaglobulines. Leur taux va rester par la suite bas, trop bas probablement pour empêcher l'issue fatale au 11ème jour.

MONNET a également décrit un cas mortel où, au 29ème et 36ème jour de l'affection, le taux d'anticorps était très bas et qui ultérieurement au 57ème jour, avait monté sensiblement sans toutefois empêcher le décès.

Dans le cas décrit par BEYER, et que nous rapportons ici, le taux d'anticorps était nul chez la mère, ce qui avait probablement une signification fâcheuse pour l'enfant. Il est possible que le mécanisme de transmission transplacentaire ait pu être suppléé par un apport

d'anticorps liés aux globulines massivement injectées. La survie de ce cas peut être expliquée par cet apport malgré l'absence initiale d'anticorps.

- La mère fait une primo-infection les derniers jours de la grossesse. Elle n'a pu encore élaborer d'anticorps, l'enfant n'en possèdera pas non plus.

b - Nouveau-né prématuré

Il existe une autre circonstance, où les anticorps font défaut : celle où l'accouchement se fait prématurément.

Il est reconnu que le passage des anticorps se fait au cours des 2 derniers mois de la grossesse. Si l'accouchement survient prématurément, c'est-à-dire avant la transmission des anticorps, le nouveau-né en sera dépourvu.

Dans l'observation de SIEBER, l'enfant pesait à la naissance 960 gr et ne possédait pas d'anticorps alors que la mère en avait un taux relativement élevé.

2) Le nouveau-né possède des anticorps

Un nouveau-né contractera une forme bénigne, ou du moins non fatale lorsque sa mère lui transmettra un taux d'anticorps trop faible, pour le protéger complètement, mais suffisamment pour lui permettre une survie.

Un tel cas peut se voir chez une femme, ayant présenté une primo-infection herpétique à une date plus ou moins lointaine, et chez laquelle survient un fléchissement du taux des anticorps ou lors d'une primo-infection survenant en fin de grossesse, mais à une date suffisamment éloignée du terme pour permettre à la mère d'élaborer au moins une faible quantité d'anticorps.

D - Rôles des anticorps

Il est habituellement admis que les anticorps antiherpétiques jouent un rôle de premier plan dans la défense contre le virus herpétique.

L'évolution favorable ou fatale de l'affection, suivant l'absence ou la présence d'anticorps montre l'importance de leurs rôles. Ces anticorps ne sont pas comme dans certaines autres infections virales des stigmates passifs traduisant une agression antigénique. Ce sont des agents actifs.

BERRY et SLAVIN ont pu montrer expérimentalement que des souriceaux nouveau-nés, inoculés par le virus herpétique sont protégés par l'administration de sérum immun.

1) Activité relative des anticorps anti-herpétiques

Toutefois pour certains auteurs, dont BACH et WHEELER, les constatations sérologiques faites dans l'infection herpétique humaine, montrent que les anticorps anti-herpétiques sont dans certains cas incapables de contrôler l'infection.

En effet dans plusieurs observations rapportées (BIRD, PUGH, ZUELZER), il existait un haut titre d'anticorps dans le sang maternel, ce qui n'avait pu empêcher l'issue fatale.

L'inactivité de ces anticorps est à rapprocher de celle qu'on connaît dans la maladie adulte où malgré un taux élevé d'anticorps, les récidives sont fréquentes.

BIRD pense que ceci est dû non à un défaut qualitatif des anticorps, mais à la position intra-nucléaire du virus, qui de ce fait est hors de portée des anticorps.

Expérimentalement, du reste on sait que le virus se propage de cellules à cellules sur une membrane chorio-allantoïdienne, malgré l'adjonction de sérum riche en anticorps (WILDY cité par ROSSIER).

En admettant une telle hypothèse, on peut comprendre que chez l'adulte, l'herpès récurrent ne soit pour ainsi dire jamais grave, les anticorps empêchant le passage du virus dans le sang, mais restant sans effet sur les lésions déjà présentes où demeurent les virus.

Chez le nouveau-né, si le taux des anticorps spécifiques est assez élevé dès la naissance, une agression herpétique ne peut se généraliser par propagation du virus par voie sanguine.

Mais si au début de l'infection rien ne s'oppose à la virémie, la propagation virale peut atteindre différents organes. Ensuite malgré une montée du taux des anticorps, les lésions organiques vont continuer à évoluer une fois le virus devenu intra-cellulaire.

2) Existe-t-il d'autres anticorps ?

WHEELER tente d'expliquer cette faille des anticorps antiherpétiques, en suggérant l'hypothèse de l'existence, en plus des anticorps connus, d'autres anticorps qui ne seraient pas des immunoglobulines IgG, et qui eux neutraliseraient les antigènes de l'herpès.

TOKUMARU apporte peut-être une réponse à cette hypothèse. Cet auteur pense que l'effet protecteur des tissus cutanéo-muqueux contre le virus herpétique est lié à la fraction IgA des immunoglobulines. On sait que les immunoglobulines IgA ne sont pas transmis passivement par voie placentaire, et de ce fait feraient défaut chez le nouveau-né. D'où la sévérité des infections chez ces derniers.

3) Théorie mixte

Ces deux hypothèses ne sont pas contradictoires, loin de là, elles se complètent.

Pourquoi ne pas admettre que les anticorps du groupe IgG agiraient en milieu circulant en empêchant la virémie et que les anticorps IgA agiraient au sein même de la cellule ?

II - DEFENSE TISSULAIRE

Il était classique d'opposer, dans une discussion théorique sur l'immunité dans les maladies à virus, le rôle des anticorps à celui des réactions cellulaires ou tissulaires de sensibilisation ; le jeu des facteurs spécifiques à celui des réactions non spécifiques d'ordre neuro-végétatif, voire d'ordre endocrinien.

Aujourd'hui dans les maladies à virus les auteurs sont à peu près d'accord pour reconnaître que la notion d'immunité est relative ; l'état d'immunité est sous la dépendance de tous les facteurs qui jouent un rôle pour permettre à un organisme déjà atteint antérieurement par un virus, ou ayant reçu passivement par voie placentaire, une défense immunitaire, de résister sans manifestations cliniques graves, à une infection à laquelle un autre organisme placé dans les mêmes conditions, réagit par une évolution morbide.

Il est évident que les anticorps, en neutralisant les virus les empêchent de se fixer sur de nouvelles cellules et s'opposent à la généralisation de l'infection. Il est non moins vraisemblable d'admettre qu'un rôle important peut être joué par les réactions tissulaires, spécifiques ou non, liées à l'état d'alerte maintenu par la persistance de petits foyers où le virus demeure à l'état plus ou moins latent (FASQUELLE).

L'immunité se révèle comme un ensemble de phénomènes étroitement liés entre eux, déclenchés par la pénétration de l'antigène, et intriquant ensuite synthèse des anticorps et immunité cellulaire.

Dans l'infection herpétique, et plus particulièrement dans celle du nouveau-né, la défense cellulaire joue un rôle primordial.

Nous savons que le pourcentage de nouveau-nés possédant des anticorps antiherpétiques est de l'ordre de 60 à 80%. Ce qui revient à dire que 20 à 40% en sont dépourvus donc susceptibles d'être contaminés et de faire une affection grave. Or le nombre d'herpès néo-natal est de loin inférieur à ce pourcentage.

WILSON n'a-t-il pas décrit la survie sans séquelles d'un nouveau-né atteint d'herpès et ne possédant des anticorps qu'à un taux très bas ? Comment expliquer cette évolution favorable sans invoquer l'existence d'autres moyens de défense. NEIMANN fait intervenir le rôle de l'immunité tissulaire dans le contrôle de l'infection herpétique et invoque dans le cas du nouveau-né une faiblesse de défenses tissulaires.

A - Nature de la défense cellulaire

On définit actuellement la défense cellulaire comme un conditionnement de certaines cellules fonctionnellement définies (PAUPE et MEYER).

B - Hypersensibilité retardée

Parallèlement à cette défense cellulaire s'installe un état d'hypersensibilité retardée qui serait l'extériorisation de la défense tissulaire. L'immunité cellulaire peut s'installer chez le nouveau-né. Mais son extériorisation demande un plus long délai (PAUPE et MEYER).

C - Nature et mode d'action

La nature exacte de la configuration cellulaire portant la marque de la défense n'a pu encore être précisée (PAUPE et MEYER).

D - Rôle et importance

A la lumière des données citées plus haut, il nous est permis de schématiser de la façon suivante le rôle de l'immunité cellulaire :

La pénétration du virus herpétique dans une cellule d'un organisme vierge, va induire une défense. Cet état d'immunité cellulaire va être transmis aux autres cellules (PAUPE).

Parallèlement va se constituer une défense humorale avec la formation d'anticorps.

Défense cellulaire et défense humorale vont neutraliser l'infection.

Dans certains cas, il existerait un état pathologique de "carence en défense cellulaire". Dans ces cas la présence d'anticorps empêcherait la virémie et la généralisation, mais la défense cellulaire faisant défaut, des affections localisées subsisteraient ou réapparaîtraient expliquant l'herpès récurrent de l'adulte.

Certes un tel état de carence d'immunité cellulaire n'est pas prouvé, mais hypothétiquement il ne peut être rejeté !

Dans le cas d'herpès du nouveau-né le raisonnement sera analogue.

1) Si un enfant naît sain avec un certain taux d'anticorps, en cas d'agression par le virus herpétique, il pourra se défendre, et ensuite créer un état de défense cellulaire.

2) Si le système de défense cellulaire n'a pas encore atteint sa maturité (en raison de la prématurité par exemple), l'immunité cellulaire sera insuffisante, elle ne pourra empêcher une diffusion de l'infection au sein des tissus. L'évolution se fera vers la guérison mais avec séquelles si les lésions sont trop importantes soit même vers la mort, et ceci malgré la présence d'anticorps circulants et d'une absence de virémie.

3) Si l'enfant est dépourvu d'anticorps, l'évolution sera rapide. La virémie entraînera une généralisation de l'affection avec atteinte de nombreux organes causant une issue fatale. A moins que la résistance du sujet soit telle que le nouveau-né ait le temps de préparer sa défense tissulaire, pendant qu'une ascension du taux des anticorps, d'origine exogène par apport de gammaglobulines ; ou endogène par synthèse, contrôle la virémie. Telle pourrait être l'explication de l'évolution du cas rapporté par WILSON.

III - AUTRES FACTEURS

A - La prématurité

C'est le facteur le plus important, il avait été déjà signalé par ZUELZER. Cet auteur se basait sur ses propres constatations et sur les expériences faites par ANDERSON qui avait démontré que suivant le stade du développement dans lequel se trouvaient des embryons de poulet, l'infection herpétique prenait une tournure différente. S'ils étaient très jeunes, les lésions provoquées étaient importantes ; par contre aucune lésion herpétique n'était notée si les oeufs avaient 18 à 19 jours au moment de l'inoculation.

B - Choc obstétrical - anoxie

Les différentes manoeuvres obstétricales au moment de l'accouchement, l'anoxie seraient pour certains auteurs des facteurs déclenchants ou aggravant l'infection.

- - - - - -

Chapitre VI

T H E R A P E U T I Q U E

Comme dans toutes les infections virales, la thérapeutique de l'herpès reste avant tout symptomatique. Le traitement étiologique reste assez vague.

I - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il consiste en prescription d'antibiotiques, en apport d'oxygène, en administration de tonicardiaque et éventuellement en mise en perfusion.

II - TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

En absence d'une thérapeutique efficace, on est obligé de se contenter de l'administration de gammaglobulines d'origine humaine.

Déjà en 1952 ZUELZER en avait eu recours. Les doses habituellement injectées sont de l'ordre de 1 à 15 cc. Les résultats obtenus sont à vrai dire décevants.

Chez notre malade, nous avons eu recours à des doses massives de gammaglobulines.

Le petit David a reçu tout d'abord 5 cc, puis à partir de 15 jours jusqu'à l'âge de 3 mois et demi il reçut des doses discontinues de gammaglobulines, réalisant un total de 5 + 52 + 55 + 30 = 142 cc.

Il est difficile de dire dans quelle mesure, la survie de l'enfant est due à cette modalité du traitement. La montée du taux des anticorps constatée, est-elle due à une synthèse par le nouveau-né ou est-elle secondaire à l'administration de gammaglobulines ?

L'avenir nous dira quelle valeur on doit attacher à cet essai thérapeutique.

- - - - - -

C O N C L U S I O N S

Il est rapporté dans cette thèse une observation d'herpès néonatal. Elle a pu être comparée à 43 autres cas décrits dans la littérature mondiale.

Cette comparaison a permis de reprendre une étude de la maladie.

Il s'agit d'une maladie infectieuse, due au virus herpétique qui, chez le nouveau-né évolue le plus souvent vers la mort ou vers la formation de séquelles.

Le nouveau-né peut s'infecter avant, pendant ou après l'accouchement.

Le tableau clinique est très varié. Il comprend :

- des signes de toxi-infection
- des signes neurologiques
- des signes hépatiques
- des signes cutanés
- des signes pulmonaires
- des signes surrénaliens.

D'autres symptomes cardiaques, digestifs, oculaires et autres peuvent être présents.

Le diagnostic se fait par l'isolement du virus et par l'étude de la variation du taux des anticorps.

L'examen histopathologique, associe des lésions de nécrose de coagulation et la présence d'inclusions intranucléaires, au niveau des différents organes touchés.

L'évolution est dans la majeure partie des cas mortelle.

En cas de survie, un pourcentage important de malades gardent des séquelles (nerveuses, oculaires, pulmonaires, surrénaliennes etc...).

Si l'aspect clinique et les modalités de la transmission de l'herpès néonatal sont actuellement bien connus, il n'en est pas de même de la pathogénie. Le rôle exact joué par les défenses humorales et tissulaires n'est pas encore établi.

Le traitement est lui aussi mal défini. Il consisterait essentiellement en un apport de gammaglobulines immunes.

Le cas que nous avons rapporté est un cas typique d'herpès néonatal disséminé.

Il a une particularité, qui à notre connaissance, ne semble pas avoir été décrite. Il s'agit des séquelles pulmonaires qui 17 mois après la naissance persistaient encore sous forme d'encombrement pulmonaire, et d'images radiologiques de fibrose.

D'autre part, l'administration massive de gammaglobulines semble avoir eu des conséquences favorables. L'avenir nous dira si une telle thérapeutique a effectivement des chances d'améliorer les infections en cours.

- - - - - -

VU
Strasbourg, le 8 avril 1968
LE PRESIDENT DE THESE
Signé : R. SACREZ

VU et APPROUVE
Strasbourg, le 8 avril 1968
LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Pour le Doyen, le Professeur délégué
Signé : F. STEPHAN

B I B L I O G R A P H I E

1) BACH Ch.-SCHAEFFER P.- BAKINET B.
Primo-infection herpétique chez un nouveau-né
Ann. Pédiatrie (2-1-1966) 13, N° 1 pages 57-60

2) BERKOVICH S.
Neonatal herpes keratitis
J. Pediat. 69:652-3, oct. 1966

3) BEYER P. - GIRARD J. - NOESEN R.
Evolution favorable d'une forme disséminée d'herpès du nouveau-né. Persistance de lésions pulmonaires à l'âge de 7 mois
Février 1968, p.235 à 240, T.23

4) BERNARD R. - PAYAN H. - TAMALET J. - AUDIBERT G.
Herpès du nouveau-né avec dissociation auriculo ventriculaire. Etude clinique, anatomique, virologique
Sem. Hôp. Paris 37, N° 76, 2653-2660 1961.

5) BIRD T. - GARDNER M.B.
Disseminated herpes simplex in the newborn infants
Brit. Med. J. Nov. 1959 993-996.

6) BIRD T. et al
Disseminated herpes simplex in newborn infants
J. Clin. Path. 16 : 423-8, August 1963

7) CHANG T.W. et al
Generalized fatal herpes simplex infection in a newborn infant. Demonstration of viruria
J. Pediat. 68/473-5, March 1966.

8) CLARK R.M.
Fatal systemic herpes simplex infection in a newborn infant
Canad. Med. Ass. J. 93 : 714-7, 25 sep. 1965.

9) COUVREUR J.
Foetopathies
E.M.C. Péd. Fasc. 4002 V20 page 3 7-1960.

10) DEBRE R., MOZZICONACI P., HABIB R., Mlle GAUTHIER M., RIVRON
Herpès généralisé du nourrisson
Arch. Franç. de Pédiat. 12, 441-453 1955

11) DEBRE R.
L'herpès grave
Strasbourg Médical Tome 9 N° 9 Pages 721-733 oct. 1958.

12) DUSTIN P.
Leçons d'anatomie pathologique générale p. 416-426
Presse Académique Européenne Bruxelles Ed. 1966

13) FASQUELLE R.
"Virus et maladies à virus"
E.M.C. Mal. Inf. Fasc. 8040 A10 9-1966

14) FLORMAN A.L., MINDLIN R.L.
Generalized herpes simplex in an eleven-day-old premature infant.
Amer. J. Dis. Chil. 83, p. 481-486.

15) FRANCE N.E., WILMERS M.J.
Herpes simplex hepatitis and encephalitis in newborn twins.
Lancet. 1, p. 1181-1183 1953.

16) GILLOT F. et BODIN G.
Etiologies et voies de l'infection néonatale
in Les infections du nouveau-né (Problèmes actuels)
XXIème congrès de l'association des pédiatres de langue française. p. 90-91 juillet 1967.

17) HASS G.M.
Hepato-adrenal necrosis with intra nuclear inclusions bodies.
Amer. J. Path. 11, p. 127-142 1935.

18) HENOCQ E., de RUDDER J., MAURIN J., BAZIN, LEPINE P.
Etude clinique et allergologique des herpès récidivants à l'aide d'un nouveau vaccin antiherpétique
Rev. Fr. Allerg. 4, 196 1964.

19) LAMY M. et coll.
L'herpès du nouveau-né
Arch. Fr. de Péd. N° 4 p. 425-436 1960.

20) LANGVAD A. et al.
Herpes generalisata infantum. A review and report of a new case.
Danish Med. Bull. 10, N° 5 p. 153-158 Aug. 1963.

21) LELONG M., ALISON F., LE TAN VINH
Ictère du nouveau-né avec hépatite nodulaire nécrotique et inclusions nucléaires. Herpès probable avec généralisation.
Arch. Fr. de Pédiat. 10, p. 173-175 1953.

22) LE TAN VINH et coll.
La maladie herpétique du nouveau-né (avec un cas personnel)
Arch. Fr. de Pédiat. N° 3 p. 232-242 1955.

23) LE TAN VINH
"Herpès"
E.M.C. Mal. Inf. Fasc. 8052 A10 p.4-6 1958.

24) MARTIN, MARC Y., BEAUVIEUX Y.J.
Infection virale du prématuré et du nouveau-né et antibiothérapie.
in Antobiothérapie du nouveau-né et du prématuré
VIIème symposium Bristol p. 163-185
Strasbourg mai 1966.

25) MITCHELL J.E., Mc CALL, BRISTOL, TEN
Transplacenta-infection by herpes-simplex virus
Am. J. of Dis. Chil. Vol. 106 Aug. 1963 p. 207-209.

26) MONNET P., SCHIER R., TOMMASI M., FLEURETTE J.
Méningo-encéphalite herpétique chez un nouveau-né
Ann. Pédiat. 29, p. 225-230 1961.

27) MOZZICONACCI P.
L'herpès du nouveau-né
Rev. du Prat. 11, N° 23 p. 2323-2325 11 sep. 1961.

28) NAHMIAS A.J., JOSEY W.E. et al.
Neonatal herpes simplex infection. Role of genital infection in mother as the source of virus in the newborn.
J.A.M.A. 199, p. 132-136 1967.

29) NASEMAN, K. BOSSE, G.P. MICHELS und I. WERNER
"Herpessepsis" der Neugeborenen und zur Frage einer möglichen Herpes Enbryopathie
Der Hautarzt Fev. 1964, 15, 51-57.

30) NEIMANN N., PIERSON M., de LA VERGNE E., RAUBER G., Mmes S. GILGENKRANTZ et D. OLIVE
La maladie herpétique du nouveau-né
Ann. de Pédiat. 39-1 27-31 Jan. 1963.

31) NEIMANN N., PIERSON M., de LA VERGNE E., RAUBER G., Mmes S. GILGENKRANTZ et D. OLIVE
La primo-infection herpétique. Etude clinique et biologique.
Arch. Franç. de Pédiat. XXI N° 3 1964.

32) OLIVE D.
La primo-infection herpétique. Aspects virologiques et cliniques.
Thèse Méd. Nancy 1964 Imprimerie Georges Thomas Nancy.

33) PAUPE J. et MEYER B.
Moyens de défense contre l'infection
in Les Infections du nouveau-né
XXème congrès de l'Association des Pédiatres de langue française p. 162-234 juillet 1967.

34) PEROL Y.
"Herpès"
E.M.C. Mal. Inf. Fasc. 8052 AIO p. 1-10 2-1968.

35) PUGH R.C.B., NEWNS G.H. and DUDGEON J.A.
Hepatic Necrosis in Disseminated Herpes simplex
Arch. Dis. Chil. 29, p. 60-65 1954.

36) ROSSIER A., CALDERA R. et CHANY
Infections virales (Herpès)
in Les infections du nouveau-né (Problèmes actuels)
XXIème Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française p. 371-378 juillet 1967.

37) SIEBER O.F. et al
In utero infection of the foetus by herpes simplex virus.
The J. of Pediatrics 69 N° 1 p. 30-34 Jul. 1966.

38) SLAVIN H.B., BERRY G.P.
Studies on herpetic infection in mice.
II : Passive protection against virus inoculataded intra nasally.
J. Exper. Med. 78 : 305-312 1943.

39) TOKUMAKU T.
A possible role of gamma A immunoglobulin in herpes simplex infection in man.
J. immunol. 97, p. 248-259 1966.

40) WHEELER C.E.
Eczema herpeticum, primary and recurrent.
Arch. Derm. 93 : p. 162-173 Feb. 1966.

41) WHEELER C.E.
Primary disseminated herpes simplex of the newborn
J.A.M.A. 191 : p. 455-460 8 Feb. 1965.

42) WHITE J.G.
Fulminating infection with herpes simplex virus in premature and newborn infants.
New. Eng. J. Med. V. 269 N° 9 p. 455-460 Aug. 1963.

43) WILSON M.G. and MARTINI M.
Primary non disseminated herpes simplex infection in a newborn infant.
New. Eng. J. Med. 267 p. 708-710 1962.

44) WITZLEBEN C.L. and DRISCOLL S.G.
Possible transplacental transmission of herpes simplex infection.
Pediatrics, 36, p. 192-199 1965.

45) WRIGHT H.T.
Fatal infection in a newborn infant due to herpes simplex virus ; report of a case diagnosed before death.
J. Pediat. 67 : p. 130-132 Jul. 1962.

46) YEN S.S.C., REAGAN J.W. and ROSENTHAL M.S.
Herpes simplex infection in female genital tract
Obstet. Gynec. 25, p. 479-492 1965.

47) ZUELZER W.W. and STULBERG C.S.
Herpes simplex virus as cause of fulminating disease and hepatitis in infancy : report of eight cases and isolation of virus in one case.
Amer. J. Dis. Child. 83, p. 421-439 1952.

- - - - - -